

Tragende Gründe



Gemeinsamer
Bundesausschuss

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Dolutegravir/Lamivudin

Vom 6. Februar 2020

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
	2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
	2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dolutegravir / Lamivudin (Dovato®) gemäß Fachinformation	3
	2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie	3
	2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
	2.1.5 Kurzfassung der Bewertung.....	13
	2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	14
	2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	15
	2.4 Therapiekosten	16
3.	Bürokratiekosten	16
4.	Verfahrensablauf	23

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat und die insbesondere folgende Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Dolutegravir/Lamivudin ist der 1. August 2019. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 3. Juli 2019 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. November 2019 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie der vom IQWiG erstellten Addenda zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Dolutegravir/Lamivudin nicht abgestellt.

¹ Allgemeine Methoden, Version 5.0 vom 10.07.2017. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Ausgehend hiervon ist der G-BA unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Dolutegravir/Lamivudin (Dovato®) gemäß Fachinformation

Dovato wird angewendet zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

oder

Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin.

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

- c) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

Rilpivirin in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin

oder

Dolutegravir in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid plus Emtricitabin oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin.

- d) Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin

aufweisen

Eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe; unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen.

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt wurde.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

zu 1. Für die Behandlung der Infektion mit dem humanen Immundefizienzvirus 1 (HIV-1) bei Erwachsenen² grundsätzlich zugelassene Wirkstoffe:

Proteaseinhibitoren (PI):

Atazanavir, Darunavir, Fosamprenavir, Indinavir, Ritonavir, Saquinavir, Tipranavir, Lopinavir/Ritonavir

Nukleosidale und nukleotidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI):

Abacavir, Didanosin, Emtricitabin, Lamivudin, Stavudin, Tenofoviralfenamid, Tenofoviridisoproxil, Zidovudin

Nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NNRTI):

Efavirenz, Etravirin, Nevirapin, Rilpivirin, Doravirin

Integrase-Inhibitoren (INI):

Dolutegravir, Elvitegravir, Raltegravir, Bictegravir

Andere antivirale Mittel:

Enfuvirtid (Entry-Inhibitor), Maraviroc (Entry-Inhibitor)

Andere therapeutische Mittel:

Cobicistat (pharmakokinetischer Verstärker)

² Für Jugendliche ab 12 Jahren sind die bei den Erwachsenen aufgeführten Wirkstoffe ebenfalls zugelassen mit Ausnahme folgender Wirkstoffe: Saquinavir, Doravirin, Bictegravir

zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung kommt nicht in Betracht.

zu 3. Beschlüsse zu Verfahren nach § 35a SGB V:

Doravirin/Lamivudin/Tenofoviridisoproxil vom 4. Juli 2019

Doravirin vom 4. Juli 2019

Bictegravir/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 20.12.2018

Dolutegravir/Rilpivirin vom 6. Dezember 2018

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid (nAWG) vom 5. Juli 2018

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) vom 3. Mai 2018

Darunavir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 16. März 2018

Dolutegravir (nAWG) vom 21. September 2017

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviralfenamid vom 5. Januar 2017

Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 3. November 2016

Rilpivirin (nAWG) vom 16. Juni 2016

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviralfenamid vom 16. Juni 2016

Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin vom 19. März 2015

Cobicistat vom 18. September 2014

Dolutegravir vom 7. August 2014

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil (nAWG) vom 19. Juni 2014

Elvitegravir/Cobicistat/Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Dezember 2013

Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil vom 5. Juli 2012

Rilpivirin vom 5. Juli 2012

Für die Wirkstoffe, die Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind und in den Geltungsbereich der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V fallen, liegt für die Behandlung von therapienaiven HIV-infizierten erwachsenen Patienten für Rilpivirin sowie für die Kombination Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofoviridisoproxil der Beleg für einen geringen Zusatznutzen (Beschlüsse vom 5. Juli 2012) und für Dolutegravir der Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 7. August 2014) sowie für die Kombination Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin ein Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen (Beschluss vom 19. März 2015) vor. Weiterhin liegt für Dolutegravir für therapieerfahrene Erwachsene, für die eine Behandlung mit einem Integrase-Inhibitor die erste Therapieoption darstellt, ein Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen vor (Beschluss vom 7. August 2014).

zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine Evidenzrecherche festgestellt. Zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren² stehen die unter 1. genannten Wirkstoffe entsprechend dem jeweils zugelassenen Anwendungsgebiet zur Verfügung. Für therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren sowie für therapienaive Erwachsene ergab die Evidenzrecherche, dass die nukleosidalen und nukleotidalen Inhibitoren der Reversen-Transkriptase Tenofoviridisoproxil/Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin oder Abacavir plus Lamivudin als NRTI-Backbone eine sehr gute Wirksamkeit bei einem günstigen Risikoprofil zeigen. Zudem handelt es sich um Wirkstoffe und Wirkstoffkombinationen, für die umfangreich publizierte Daten vorliegen. Tenofoviridisoproxil/ Tenofoviralfenamid plus Emtricitabin und Abacavir plus Lamivudin werden als gleichermaßen zweckmäßige NRTI-Backbones für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erachtet. Folgende Einschränkung gilt für die Behandlung von Jugendlichen: Tenofoviridisoproxil soll bei nicht-vorbehandelten Jugendliche ab 12 Jahren nur angewendet werden, wenn der Einsatz von First-Line-Arzneimitteln aufgrund einer Resistenz gegenüber NRTI oder aufgrund von Unverträglichkeiten ausgeschlossen ist. Tenofoviridisoproxil kommt daher

bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapienaive Jugendliche ab 12 Jahren nicht in Frage.

Als gleichermaßen zweckmäßige Kombinationspartner für die Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die Wirkstoffe Rilpivirin und Dolutegravir bestimmt. Der Hintergrund für die Fixierung des Kombinationspartners in der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegt darin begründet, dass der G-BA aufgrund des Anwendungsgebietes eine vollständige zweckmäßige Vergleichstherapie, d.h. ein Komplettregime, festlegt. Die Wahl der beiden Wirkstoffe Rilpivirin oder Dolutegravir als Kombinationspartner ist durch Umfang, Güte und Qualität des zugrundeliegenden Evidenzkörpers begründet. Zudem wird der Evidenzkörper von Rilpivirin und Dolutegravir durch den Zusatznutzen in Nutzenbewertungen und Beschlüssen des G-BA gestützt.

Bei der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für therapieerfahrene Jugendliche ab 12 Jahren und Erwachsene ergab die Evidenzrecherche, dass nach einer oder mehreren Vortherapien in Abhängigkeit der verwendeten Wirkstoffe/Wirkstoffklassen und des Grundes für den Therapiewechsel (z. B. Therapieversagen, Nebenwirkungen) eine patientenindividuelle, mit dem Patienten abgestimmte Pharmakotherapie empfohlen wird. Die Nennung einer definierten Wirkstoffkombination im Sinne eines Therapiestandards nach Therapieversagen ist auf Basis der vorliegenden Evidenz und aufgrund der patientenindividuellen Auswahl des Therapieschemas in Abhängigkeit von der Vortherapie nicht ableitbar. Damit sind grundsätzlich alle in Frage kommenden Wirkstoffkombinationen als zweckmäßig anzusehen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Dolutegravir/Lamivudin wie folgt bewertet:

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der nicht antiretroviral vorbehandelten (therapienaiven) Erwachsenen (≥ 18 Jahre) werden in der Regel die Ergebnisse der Metaanalyse der beiden doppelblinden, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 herangezogen.

Bei der Dossiereinreichung lagen für beide Studien Daten zu Woche 48 vor, im Verlauf des Stellungnahmeverfahrens reichte der pharmazeutische Unternehmer einen weiteren Datenschnitt zu Woche 96 für beide Studien ein. Für die Nutzenbewertung ist die Auswertung im Addendum des IQWiGs des Datenschnitts zu Woche 96 maßgeblich.

In beiden vorgelegten Studien wurde Dolutegravir/Lamivudin (DTG/3TC) mit der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie DTG in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin (TDF/FTC) verglichen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm oder den Vergleichsarm randomisiert. In der Studie GEMINI-1 wurden insgesamt 719 Patienten eingeschlossen, 359 Patienten erhielten dabei DTG/3TC und 360 Patienten wurden in der Studie mit DTG in

Kombination mit TDF/FTC behandelt. In der Studie GEMINI-2 wurden von insgesamt 722 Patienten 360 Patienten einer Behandlung mit DTG/3TC und 362 Patienten einer Therapie mit DTG in Kombination mit TDF/FTC zugeteilt.

In beiden Studien erfolgte eine Stratifizierung nach der HIV-1-RNA-Viruslast und CD4-Zellzahl.

Nach Angaben des pharmazeutischen Unternehmers orientiert sich das Screening nach Resistenzen des HI-Virus an den Empfehlungen des International-Antiviral-Society-USA-Panel. Danach waren Patienten, bei denen zum Zeitpunkt des Screenings oder davor Anzeichen für die dort aufgeführten Resistenzen vorlagen, von der Studienteilnahme ausgeschlossen.

Das virologische Ansprechen (HIV-1-RNA < 50 Kopien/ml) zu Woche 48 wurde in beiden Studien als primärer Endpunkt erhoben.

Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UE). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in keiner der Studien erfasst.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 zeigt sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC für den Endpunkt Mortalität nicht belegt.

Morbidität

AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C)

Der Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) setzt sich hauptsächlich aus opportunistischen Infektionen (z.B. Pneumonien) und typischen Tumoren (z.B. Kaposi-Sarkom, Lymphome) zusammen, die das Auftreten von AIDS manifestieren. Ziel jeder antiretroviralen Therapie ist es, das Auftreten der in dem Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse zusammengefassten Ereignisse und damit den Ausbruch von AIDS zu verhindern. Der Endpunkt ermöglicht folglich die Beurteilung des Therapieerfolges hinsichtlich der Vermeidung von AIDS-definierenden Erkrankungen und ist somit direkt patientenrelevant.

Gemäß der CDC-Definition³ des Endpunktes AIDS-definierende Ereignisse zählt auch eine niedrige CD4-Zellzahl (< 200 Zellen/ μ l) als ein prädefiniertes Ereignis des Endpunktes.

Auch für die EMA stellen die AIDS-definierenden Ereignisse neben den validen Surrogatparametern Viruslast und CD4-Zellzahl einen in der vorliegenden Indikation relevanten Wirksamkeitsendpunkt dar. Die Verwendung der CDC-Klassifikation wird als geeignet erachtet, wobei jedoch die CD4-Zellzahl als AIDS-definierendes Ereignis ausgeschlossen wird.⁴

Das Auftreten AIDS-definierender Ereignisse innerhalb der ersten Monate nach Therapieeinleitung ist möglicherweise nicht als Folge einer nicht ausreichenden Wirksamkeit der Therapie zu werten, sondern kann auch auf dem bei einzelnen Patienten weit fortgeschrittenen Immundefekt zum Zeitpunkt des Therapiebeginns beruhen. Diese AIDS-definierenden Ereignisse zeigen sich daher erst im Zusammenhang mit einer

³ CDC. 1993 Revised classification system for HIV infection and expanded surveillance case definition for AIDS among adolescents and adults. MMWR 1992; 41 (no. RR-17).

⁴ Guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of HIV-Infection EMA 2008.

therapiebedingten Erholung des Immunsystems (sogen. Immunrekonstitutionssyndroms „IRIS“) und können somit auch Ausdruck des Therapieerfolges sein.

Für den Endpunkt AIDS-definierende Ereignisse der Klasse CDC zeigt sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Virologisches Ansprechen/virologisches Versagen

Der validierte Surrogatparameter „Virologisches Ansprechen (Viruslast)“ ist ebenfalls patientenrelevant.

Für die Darstellung der Effekte auf den Endpunkt virologisches Ansprechen bzw. virologisches Versagen wählte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus. Die Auswertung nach dem Snapshot-Algorithmus stellt eine mögliche Option dar, um beurteilen zu können, ob sich die HIV-RNA-Viruslast in einem prädefinierten Auswertungszeitfenster unterhalb der Nachweisgrenze < 50 Kopien/ml befunden hat.

Für die Endpunkte virologisches Ansprechen und virologisches Versagen zeigt sich für die Gesamtpopulation in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Für den Endpunkt virologisches Ansprechen liegt ein Beleg für eine Effektmodifikation durch das Merkmal CD4-Zellzahl zu Studienbeginn vor. Für Patienten mit einer CD4-Zellzahl ≤ 200 Zellen/mm³ zu Studienbeginn ergibt sich ein statistisch signifikanter Nachteil von DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC. Für Patienten mit einer CD4-Zellzahl > 200 Zellen/mm³ zu Studienbeginn zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

CD4-Zellzahlen

Der Endpunkt CD4-Zellzahl hat für die Diagnostik und Therapieplanung der HIV-Infektion sowie für die Planung und Ergebnisauswertung von Studien in der Indikation HIV-Infektion eine große Bedeutung. Die Absenkung der CD4-Zellzahlen unter die physiologischen Normalwerte ist ein Indikator der Immundefizienz und Folge der schädigenden Wirkung des HI-Virus durch die Bindung an die CD4-Rezeptoren der CD4-Zelle.

Für die CD4-Zellzahl zeigt sich in der Metaanalyse der beiden Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen und zur CD4-Zellzahl ist ein Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC für den Endpunkt Morbidität nicht belegt.

Gesundheitszustand gemessen mit der EQ-5D VAS

Für den Endpunkt Gesundheitszustand, erhoben mit der EQ-5D VAS, wird aufgrund von Heterogenität ohne gleichgerichtete Effekte zwischen den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 keine Metaanalyse dargestellt. In der Studie GEMINI-1 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten DTG/3TC, in der Studie GEMINI-2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen ist damit für diesen Endpunkt nicht belegt.

Lebensqualität

In den Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 wurden Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Damit ist ein Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC für den Endpunkt Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs zeigte sich in der Metaanalyse kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC.

Bei den spezifischen UEs zeigte sich in den Endpunkten Nasopharyngitis (PT), Arthralgie (PT) und Übelkeit (PT) jeweils ein statistisch signifikanter Vorteil von DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC. Es handelte sich insgesamt um nicht schwerwiegende / nicht schwere Ereignisse. Für die weiteren spezifischen UEs zeigte sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Die Vorteile bei den spezifischen UEs werden unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Schwere der Erkrankung sowie Art und Häufigkeit des Auftretens der UEs als nicht relevante Vermeidung von Nebenwirkungen eingeschätzt.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich in der Gesamtschau keine klinischen relevanten Unterschiede zwischen DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von DTG/3TC wurden die beiden doppelblinden, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien GEMINI-1 und GEMINI-2 vorgelegt. Es liegen Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität sowie zu Nebenwirkungen vor. In den Studien fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.

Für den Endpunkt Gesamtüberleben zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC.

In der Gesamtschau der Ergebnisse der Kategorie Morbidität zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen, zum virologischen Versagen, zur CD4-Zellzahl und zum Gesundheitszustand ist ein Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC nicht belegt.

In der Kategorie Nebenwirkungen zeigte sich für die Endpunkte SUE, schwere UEs und Abbruch wegen UEs in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Auf Ebene einzelner spezifischer UEs (Nasopharyngitis, Arthralgie, Übelkeit) lässt sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/3TC feststellen. Es handelte sich insgesamt um nicht schwerwiegende / nicht schwere Ereignisse. Dieser Vorteil wird unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik und der Schwere der Erkrankung sowie Art und Häufigkeit des Auftretens der UEs als nicht relevante Vermeidung von Nebenwirkungen eingeschätzt und führt deshalb nicht zu einer Ableitung eines Zusatznutzens.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich demnach in der Gesamtschau keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede zwischen DTG/3TC im Vergleich zu DTG + TDF/FTC.

Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive erwachsene HIV-1-Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber Dolutegravir und Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin.

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens für die Patientengruppe der antiretroviral vorbehandelten (therapieerfahrenen) Erwachsenen werden seitens des pharmazeutischen Unternehmers die zwei offenen, parallelen, randomisierten, kontrollierten Studien ASPIRE im Dossier und die Studie TANGO vorgelegt.

Die Ergebnisse der Studie TANGO wurden vom pharmazeutischen Unternehmer erst mit dem Stellungnahmeverfahren nachgereicht. Eine metaanalytische Zusammenfassung der beiden Studien ASPIRE und TANGO wurde nicht vorgelegt, obwohl diese grundsätzlich möglich gewesen wäre. Im Folgenden werden die Ergebnisse der beiden Studien separat betrachtet.

In den Studien wurde Dolutegravir/Lamivudin jeweils mit einer Fortführung der bisherigen antiretroviralen Therapie (ART) verglichen.

Mindestens 48 Wochen vor Studienbeginn musste die HIV-1-Ribonukleinsäure(RNA)-Viruslast der Patienten bei beiden Studien < 50 Kopien/ml und bei der Studie ASPIRE zusätzlich bei Studieneinschluss < 20 Kopien/ml betragen.

In den Studien wurden vorbehandelte HIV-1-infizierte Erwachsene eingeschlossen, die seit mindestens 48 Wochen ununterbrochen mit einem antiretroviralen Therapieregime aus drei Wirkstoffen behandelt wurden. In die Studie TANGO wurden dabei nur TAF-basierte Therapien eingeschlossen.

In der Studie ASPIRE durften bei den Patienten zu Studienbeginn keine Resistenzen gegenüber der Gruppe der Integrase-Inhibitoren sowie keine Mutationen im Protease- oder Reverse-Transkriptase-Gen vorliegen. In der Studie TANGO wurden Patienten ausgeschlossen, die vor oder zum Zeitpunkt des Screenings gemäß der Empfehlung der International-Antiviral-Society-USA-Panel Anzeichen für Resistenzen aufwiesen.

Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 auf den Interventionsarm oder den Vergleichsarm randomisiert. In der Studie ASPIRE wurden von insgesamt 90 Patienten 45 Patienten einer Behandlung mit Dolutegravir/Lamivudin und 45 Patienten einer Fortführung der bisherigen Therapie zugeteilt. In der Studie TANGO wurden von insgesamt 743 Patienten 371 Patienten einer Behandlung mit Dolutegravir/Lamivudin und 372 Patienten einer Fortführung der bisherigen TAF-basierten Therapie zugeteilt sowie nach der dritten Komponente der ART stratifiziert.

Das virologische Versagen (HIV-1-RNA \geq 50 Kopien/ml) wurde in der Studie ASPIRE zu Woche 24 und in der Studie TANGO zu Woche 48 als primärer Endpunkt erhoben. Weitere patientenrelevante Endpunkte waren Mortalität, Morbidität und unerwünschte Ereignisse (UE). Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien nicht erfasst. Die Bewertung beider Studien basiert auf den Datenschnitten zu Woche 48.

Es wird davon ausgegangen, dass in den Studien überwiegend Patienten eingeschlossen waren, für die keine medizinisch notwendige Umstellungsindikation der bestehenden Vortherapie vorlag. Somit entspricht für diese Patienten das Fortführen der bisherigen Therapie im Kontrollarm beider Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie; die Ergebnisse der Studie können zur Bewertung des Zusatznutzens bei vorbehandelten Erwachsenen ohne Umstellungsindikation herangezogen werden.

Demgegenüber liegen für vorbehandelte erwachsene Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor. Damit ist eine Bewertung des Zusatznutzens für diese Patienten nicht möglich.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

In den Studien ASPIRE und TANGO zeigen sich für den Endpunkt Gesamtüberleben kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Damit ist ein Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich zum Fortführen der bestehenden ART für den Endpunkt Mortalität nicht belegt.

Morbidität

AIDS-definierende Ereignisse (CDC-Klasse C) und Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Für die Endpunkte AIDS-definierende Ereignisse und Gesundheitszustand zeigte sich in der Studie TANGO kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. In der Studie ASPIRE liegen keine Daten für diese Endpunkte vor.

Virologisches Ansprechen, virologisches Versagen und CD4-Zellzahl

Für die Endpunkte virologisches Ansprechen und CD4-Zellzahl zeigte sich in beiden Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für das virologische Versagen lagen aus der Studie ASPIRE keine Ergebnisse vor. In der Studie TANGO ergab sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

In der Zusammenschau der Ergebnisse zu den AIDS-definierenden Erkrankungen, zum virologischen Ansprechen, zum virologischen Versagen, zur CD4-Zellzahl und zum Gesundheitszustand ist ein Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich zum Fortführen der bestehenden ART für den Endpunkt Morbidität nicht belegt.

Lebensqualität

In den Studien ASPIRE und TANGO wurden Endpunkte der Endpunktkategorie gesundheitsbezogene Lebensqualität nicht untersucht. Damit ist ein Zusatznutzen von DTG/3TC im Vergleich zum Fortführen der bestehenden ART für den Endpunkt Lebensqualität nicht belegt.

Nebenwirkungen

In der Studie ASPIRE zeigte sich für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und den Endpunkt Abbruch wegen UEs kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für den Endpunkt schwere unerwünschte Ereignisse (UE; Division of AIDS (DAIDS) Grad 3-4) liegen aufgrund möglicher Mehrfachnennung keine verwertbaren Daten vor. Für den Endpunkt spezifische UEs liegen keine Ergebnisse vor.

In der Studie TANGO zeigte sich für die Endpunkte SUEs und schwere UEs (DAIDS-Grad 3–4) kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Endpunkte Abbruch wegen UEs, Ermüdung (PT) und jahreszeitbedingte Allergie (PT) zeigte sich jeweils ein statistisch signifikanter Unterschied zuungunsten von DTG/3TC. Die aufgetretenen Ereignisse wurden überwiegend als nicht schwerwiegend eingestuft.

Gesamtbewertung / Fazit

In der Gesamtschau liegen für Patienten mit Umstellungsindikation keine Daten vor.

Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den Studien ASPIRE und TANGO Ergebnisse zur Mortalität, zur Morbidität sowie zu Nebenwirkungen. In den Studien fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.

Aus der Studie ASPIRE ergeben sich keine signifikanten Unterschiede. Aus der Studie TANGO lassen sich für die Patienten ohne Umstellungsindikation in den Endpunkten Abbruch wegen UEs sowie Ermüdung (PT) und jahreszeitbedingte Allergie (PT) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Dolutegravir/Lamivudin feststellen.

Insgesamt ist fraglich, ob in der klinischen Praxis für Patienten, für die keine medizinischen Gründe für einen Therapiewechsel vorliegen, eine Umstellung der bisherigen Therapie eingeleitet wird. Eine klare Abgrenzung der Patienten mit und ohne Umstellungsindikation ist nicht unmittelbar auf den Versorgungsalltag übertragbar. Zudem ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Patientengruppe ohne Umstellungsindikation auf die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen unklar.

Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen vorgenommen.

Da die Ergebnisse somit nur für eine Untergruppe dieser Patientengruppe zutreffen, deren Relevanz für den Versorgungsalltag fraglich ist, lässt sich für die Gesamtpopulation aus den Daten zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen oder geringerer Nutzen von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

Zusammenfassend ergibt sich für vorbehandelte HIV-1-infizierte erwachsene Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

c) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

d) Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von Dolutegravir/Lamivudin gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Dovato® mit der Wirkstoffkombination Dolutegravir/Lamivudin (DTG/3TC). DTG/3TC ist angezeigt zur Behandlung von Infektionen mit dem humanen Immundefizienz-Virus Typ 1 (HIV-1) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab einem Alter von 12 Jahren mit einem Körpergewicht von mindestens 40 kg, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurden vier Patientengruppen unterschieden:

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen;
- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen;
- c) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen;
- d) Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Rilpivirin oder Dolutegravir (DTG) jeweils in Kombination mit Tenofoviridisoproxil/-alafenamid (TDF/TAF) plus Emtricitabin (FTC) oder in Kombination mit Abacavir plus Lamivudin vom G-BA bestimmt. Durch den direkten Vergleich DTG/3TC gegen DTG + TDF/FTC wurde diese zVT in den zwei zulassungsbegründenden doppelblinden, randomisierten Parallelgruppenstudien GEMINI-1 und GEMINI-2 an therapienaiven HIV-1-infizierten Erwachsenen umgesetzt.

In den Kategorien Mortalität und Morbidität zeigt sich in der Metaanalyse jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Es fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt.

In der Kategorie Nebenwirkungen ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den schwerwiegenden UEs, schweren UEs (DAIDS-Grad 3–4) und Abbruch wegen UEs. Auf Ebene einzelner spezifischer UEs (Nasopharyngitis, Arthralgie, Übelkeit) lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von DTG/3TC feststellen. Dieser Vorteil wird unter Berücksichtigung der klinischen Symptomatik sowie der Schwere der Erkrankung als nicht relevante Vermeidung von Nebenwirkungen eingeschätzt und führt deshalb nicht zu einer Ableitung eines Zusatznutzens.

Zusammenfassend ergibt sich für therapienaive erwachsene HIV-1-infizierte Patienten in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse kein Zusatznutzen für DTG/3TC gegenüber DTG + TDF/FTC.

- b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde eine patientenindividuelle antiretrovirale Therapie unter Auswahl der zugelassenen Wirkstoffe, unter Berücksichtigung der Vortherapie(n) und des Grundes für den Therapiewechsel, insbesondere Therapieversagen aufgrund eines virologischen Versagens und etwaig einhergehender Resistenzbildung oder aufgrund von Nebenwirkungen vom G-BA bestimmt. Durch den Vergleich von DTG/3TC gegen die Fortführung der bisherigen Therapie wird diese zVT in den zwei offenen, randomisierten Parallelgruppenstudien ASPIRE und TANGO an antiretroviral vorbehandelten HIV-1-

infizierten Erwachsenen für Patienten ohne medizinische Umstellindikation umgesetzt. Für Patienten mit medizinischer Umstellungsindikation liegen keine Daten vor.

Für Patienten ohne Umstellungsindikation ergeben sich aus den Studien ASPIRE und TANGO keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Kategorien Mortalität und Morbidität. In den Studien fand keine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität statt. In der Kategorie Nebenwirkungen lassen sich in den Endpunkten Abbruch wegen UEs, Ermüdung (PT) und jahreszeitbedingte Allergie (PT) statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von DTG/3TC für diese Patientengruppe feststellen.

Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Patientengruppe ohne Umstellungsindikation auf die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen ist unklar. Die Bewertung des Zusatznutzens wird deshalb für die Gesamtpopulation der therapieerfahrenen Erwachsenen vorgenommen. Da die Ergebnisse somit nur für eine Untergruppe dieser Patientengruppe zutreffen, deren Relevanz für den Versorgungsalltag fraglich ist, lässt sich in der Gesamtbetrachtung der Ergebnisse zu Mortalität, Morbidität und zu den Nebenwirkungen kein Zusatznutzen von DTG/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableiten.

- c) **Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen**

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

In der Gesamtschau ist für therapieerfahrenere jugendliche HIV-1-infizierte Patienten ein Zusatznutzen für DTG/3TC daher nicht belegt.

- d) **Therapieerfahrenere Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen.**

Für diese Patientenpopulation wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers keine Studie vorgelegt, die für die Bewertung des Zusatznutzens von DTG/3TC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet gewesen wäre.

In der Gesamtschau ist für therapieerfahrenere jugendliche HIV-1-infizierte Patienten ein Zusatznutzen für DTG/3TC daher nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

- a) Therapienaive erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

In Deutschland waren nach den Angaben des Robert Koch Instituts Ende 2018⁵ insgesamt ca. 77.050 Patienten als HIV-infiziert diagnostiziert. Ca. 5.650 (7,6 %) der diagnostizierten Patienten waren nicht antiretroviral therapiert. Unter der Annahme, dass die im Jahr 2019 erstmalig diagnostizierten Patienten der Anzahl in 2018 entspricht, nämlich ca. 2.400, resultiert eine Zahl von 8.050 therapienaiven Patienten für Ende 2019. Ausgehend von drei deutschen Kohortenstudien⁶ weisen 0,8% der Patienten Primärresistenzen gegen den nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitor (NRTI) Lamivudin auf und kommen damit für eine Gabe von

⁵ Robert Koch-Institut – epidemiologisches Bulletin 46/2019

⁶ Robert Koch-Institut – epidemiologisches Bulletin 49/2019

Dolutegravir/Lamivudin nicht infrage. Die Anzahl an Patienten mit einer primären Resistenz gegen Integrase-Inhibitoren ist dabei so gering, dass sie vernachlässigbar ist.

Unter der Annahme, dass 88,09 %⁷ der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen als Mittelwert ca. 7.000 therapienaive Erwachsene GKV-Patienten für die Gabe von Dolutegravir/Lamivudin infrage. Dies stellt eine Konkretisierung der Patientenzahlen aus vorangegangenen Beschlüssen auf Basis aktueller epidemiologischer Publikationen dar.

b) Therapieerfahrene erwachsene HIV-1 Patienten, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

In Deutschland waren nach den Angaben des Robert Koch Instituts Ende 2018² ca. 71.400 Patienten antiretroviral therapiert. Es ist anzunehmen, dass sich, entsprechend der Zahl für 2018, im Jahr 2019 ca. 2.400 Personen neu infizieren und 440 versterben. Entsprechend der Annahme eines Anteils der antiretroviral therapierten Patienten an der Gesamtzahl mit HIV-Infektion (aufgrund der Angaben des RKI²) von 81,4 % kommen somit ca. 2.000 therapieerfahrene Patienten hinzu. Die Gesamtzahl der therapieerfahrenen Patienten ist um die Patienten mit erworbenen Resistenzen gegen Lamivudin (16,7%) und Integrase-Inhibitoren (6,7%) zu verringern. Da die potenzielle Resistenzsituation aufgrund von Überschneidungen der Patienten mit mehreren erworbenen Resistenzen unklar ist, kommt es durch diese Unsicherheit zu einer Unterschätzung der Anzahl therapieerfahrener Patienten.

Unter der Annahme, dass 88,09 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen als Mittelwert ca. 49.500 therapieerfahrene Erwachsene Patienten für die Gabe von Dolutegravir/Lamivudin in Betracht.

c) Therapienaive Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

Der pharmazeutische Unternehmer ermittelt die Patientenzahl der HIV-Infizierten Jugendlichen ab 12 Jahren in der GKV-Zielpopulation mithilfe einer Abfrage der gemäß Infektionsschutzgesetz an das RKI übermittelten Meldedefälle aus der Datenbank SurvStat@RKI 2.0. Der pharmazeutische Unternehmer geht davon aus, dass alle diagnostizierten Jugendlichen im Anschluss an die Diagnose antiretroviral therapiert werden.

Bei einem GKV-Anteil von 88,09% und dem Anteil der Patienten mit Resistenzen gegen Lamivudin (0,8%) ergeben sich somit laut pharmazeutischer Unternehmer rund 10 therapienaive jugendliche Patienten in der GKV-Zielpopulation.

d) Therapieerfahrene Jugendliche mit HIV-1 ab 12 Jahren, die keine bekannten oder vermuteten Resistenzen gegenüber der Klasse der Integrase-Inhibitoren oder Lamivudin aufweisen

Aus der Abfrage der Datenbank SurvStat@RKI 2.0 für die Diagnosejahre 2001 bis 2018 ermittelt der pharmazeutische Unternehmer eine Zahl von 174 Jugendlichen, die aus seiner Sicht antiretroviral vorbehandelt sind. Diese Zahl umfasst jedoch auch die in 2018 neu diagnostizierten Jugendlichen (10 Patienten), welche als therapienaiv gelten (s.o.).

Bei Abzug dieser 10 Patienten sowie unter Berücksichtigung des Anteils der Patienten mit einer erworbenen Resistenz gegen Lamivudin und unter der Annahme, dass 88,09 % der deutschen Wohnbevölkerung gesetzlich krankenversichert sind, kommen ca. 150–170 therapieerfahrene jugendliche GKV-Patienten für die Gabe von Dolutegravir/Lamivudin infrage. Die Herleitung unterliegt verschiedenen Unsicherheiten, insbesondere da der

⁷ GKV-Spitzenverband – Quelle: amtliche Statistik KM 1 zum 1. Dezember 2018, Statistisches Bundesamt (Stand September 2019)

pharmazeutische Unternehmer keine Sterbefälle berücksichtigt und angenommen wird, dass alle diagnostizierten Jugendlichen vorbehandelt sind.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Dovato® (Wirkstoff: Dolutegravir/Lamivudin) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 22. November 2019):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/dovato-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Dolutegravir/Lamivudin soll nur durch in der Therapie von Patienten mit HIV-1 erfahrene Fachärzte erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreise als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130a SGB V (Abs. 1, 1a, 3a) und nach § 130 Abs. 1 SGB V erhoben.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Für die zweckmäßige Vergleichstherapie der antiretroviral vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen wird die Spanne der je nach individueller Therapiewahl entstehenden Therapiekosten ausgewiesen. Aufgrund der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten in der individuellen Therapie werden nicht alle möglichen Varianten an Kombinationstherapien dargestellt und berücksichtigt, sondern beispielhaft eine kostengünstige (Nevirapin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil) und eine kostenintensive Therapie (Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin).

Gemäß der aktuellen deutschen Leitlinie⁸ werden unterschiedliche Alternativen („Backbone“ und Kombinationspartner) empfohlen, welche für die Kostendarstellung berücksichtigt wurden.

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Januar 2020).

Da der G-BA im vorliegenden Fall ausschließlich die Frage des Zusatznutzens einer Zweifach-Kombination bewertet hat, wird auch nur diese für die Kostendarstellung berücksichtigt.

⁸ Deutsch-Österreichische Leitlinien zur antiretroviralen Therapie der HIV-Infektion (konsentiert Version 2019)

Behandlungsdauer:

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Dolutegravir/Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Patientenpopulation a)				
Rilpivirin + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin				
Rilpivirin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirafenamid				
Rilpivirin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin				
Rilpivirin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Abacavir/Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dolutegravir + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin				
Dolutegravir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofovirafenamid				
Dolutegravir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin				
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation b)				
Nevirapin + Emtricitabin / Tenofoviridisoproxil				
Nevirapin	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin				
Maraviroc	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation c)				
Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirafenamid				
Rilpivirin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin				
Rilpivirin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Abacavir/Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofovirafenamid				
Dolutegravir	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patient/ Jahr
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin				
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Patientenpopulation d)				
Nevirapin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil				
Nevirapin	Kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin				
Maraviroc	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Abacavir	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Emtricitabin	kontinuierlich, 1 x täglich	365	1	365

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/ Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstage	Behandlungstage/ Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dolutegravir/ Lamivudin	50 mg/ 300 mg	50 mg/ 300 mg	1 x 50 mg/ 300 mg	365	365 x 50 mg/ 300 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a)					
Rilpivirin + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin					
Rilpivirin	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	200 mg/ 245 mg	200 mg/ 245 mg	1 x 200 mg/ 245 mg	365	365 x 200 mg / 245 mg

Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofoviralaferamid					
Rilpivirin	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Emtricitabin/ Tenofoviralaferamid	200 mg/ 25 mg	200 mg/ 25 mg	1 x 200 mg/ 25 mg	365	365 x 200 mg/ 25 mg
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin					
Rilpivirin	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Abacavir/Lamivudin	600 mg/ 300mg	600 mg/ 300 mg	1 x 600 mg/ 300 mg	365	365 x 600 mg/ 300 mg
Dolutegravir + Tenofoviridisoproxil/Emtricitabin					
Dolutegravir	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	365	365 x 50 mg
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	200 mg / 245 mg	200 mg / 245 mg	1 x 200 mg / 245 mg	365	365 x 200 mg / 245 mg
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofoviralaferamid					
Dolutegravir	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	365	365 x 50 mg
Emtricitabin/ Tenofoviralaferamid	200 mg/ 25 mg	200 mg/ 25 mg	1 x 200 mg/ 25 mg	365	365 x 200 mg/ 25 mg
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin					
Dolutegravir/ Abacavir/Lamivudin	50 mg/600 mg/300 mg	50 mg/ 600 mg/ 300 mg	1 x 50 mg/600 mg/300 mg	365	365 x 50 mg/ 600 mg/300 mg
Patientenpopulation b)					
Nevirapin + Emtricitabin/Tenofoviridisoproxil					
Nevirapin	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	200 mg / 245 mg	200 mg / 245 mg	1 x 200 mg / 245 mg	365	365 x 200 mg / 245 mg
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin					
Maraviroc	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Abacavir	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Emtricitabin	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365	365 x 200 mg
Patientenpopulation c)					

Rilpivirin + Emtricitabin/Tenofovirafenamid					
Rilpivirin	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	200 mg/ 25 mg	200 mg/ 25 mg	1 x 200 mg/ 25 mg	365	365 x 200 mg/ 25 mg
Rilpivirin + Abacavir/Lamivudin					
Rilpivirin	25 mg	25 mg	1 x 25 mg	365	365 x 25 mg
Abacavir/Lamivudin	600 mg/ 300mg	600 mg/ 300 mg	1 x 600 mg/ 300 mg	365	365 x 600 mg/ 300 mg
Dolutegravir + Emtricitabin/Tenofovirafenamid					
Dolutegravir	50 mg	50 mg	1 x 50 mg	365	365 x 50 mg
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	200 mg/ 25 mg	200 mg/ 25 mg	1 x 200 mg/ 25 mg	365	365 x 200 mg/ 25 mg
Dolutegravir/Abacavir/Lamivudin					
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	50 mg/600 mg/300 mg	50 mg/ 600 mg/ 300 mg	1 x 50 mg/600 mg/300 mg	365	365 x 50 mg/ 600 mg/300 mg
Patientenpopulation d)					
Nevirapin + Emtricitabin/Tenofovirdisoproxil					
Nevirapin	200 mg	400 mg	2 x 200 mg	365	730 x 200 mg
Emtricitabin/ Tenofovirdisoproxil	200 mg / 245 mg	200 mg / 245 mg	1 x 200 mg / 245 mg	365	365 x 200 mg / 245 mg
Maraviroc + Abacavir + Emtricitabin					
Maraviroc	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Abacavir	300 mg	600 mg	2 x 300 mg	365	730 x 300 mg
Emtricitabin	200 mg	200 mg	1 x 200 mg	365	365 x 200 mg

Kosten:**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Dolutegravir/Lamivudin	90 FTA	2.518,74 €	1,77 €	140,57 €	2.376,40 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Patientenpopulation a) + c)					
Abacavir/Lamivudin	30 FTA	467,67 €	1,77 €	21,67 €	444,23 €
Dolutegravir/ Abacavir/ Lamivudin	90 FTA	2.925,52 €	1,77 €	0,00 €	2.923,75 €
Dolutegravir	90 FTA	2.134,94 €	1,77 €	0,00 €	2.133,17 €
Emtricitabin/Tenofovir-disoproxil	60 FTA	96,06 €	1,77 €	4,03 €	90,26 €
Emtricitabin/ Tenofovirafenamid	90 FTA	1.528,22 €	1,77 €	84,00 €	1.442,45 €
Rilpivirin	30 FTA	374,28 €	1,77 €	0,00 €	372,51 €
Patientenpopulation b) + d)					
Abacavir 300 mg	60 FTA	348,61 €	1,77 €	16,02 €	330,82 €
Emtricitabin	30 HKP	302,47 €	1,77 €	16,14 €	284,56 €
Emtricitabin/ Tenofoviridisoproxil	60 FTA	96,06 €	1,77 €	4,03 €	90,26 €
Maraviroc	60 FTA	1.073,06 €	1,77 €	58,80 €	1.012,49 €
Nevirapin	120 TAB	267,57 €	1,77 €	13,23 €	252,57 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, HKP = Hartkapseln, TAB = Tabletten					

Stand Lauer-Taxe: 15. Januar 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht

über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 29. Januar 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 3. Juli 2019 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Dolutegravir/Lamivudin beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 4. Juli 2019 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Dolutegravir/Lamivudin beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 30. Oktober 2019 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. November 2019 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. November 2019.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Dezember 2019 statt.

Mit Schreiben vom 9. Dezember 2019 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung von im Stellungnahmeverfahren vorgelegten Daten beauftragt. Die beiden vom IQWiG erstellten Addenda wurden dem G-BA am 16. Januar 2020 und am 22. Januar 2020 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 28. Januar 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 6. Februar 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	29. Januar 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Dezember 2019	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Dezember 2019	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	17. Dezember 2019 21. Januar 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	28. Januar 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	6. Februar 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 6. Februar 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken